

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001338

International filing date: 31 January 2005 (31.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-229055  
Filing date: 05 August 2004 (05.08.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

01.2.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年    8 月    5 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 2 2 9 0 5 5  
Application Number:

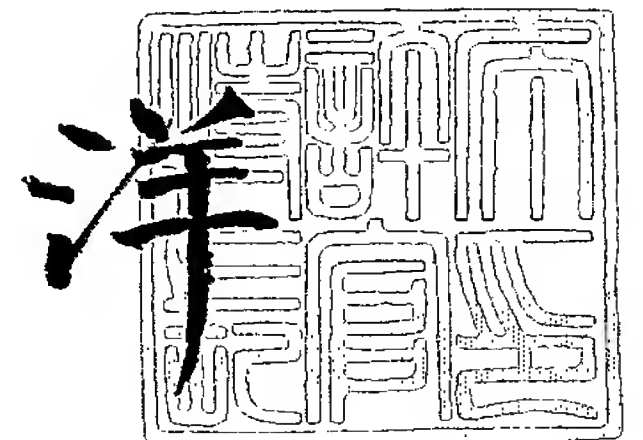
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 2 2 9 0 5 5 ]

出      願      人            株 式 会 社 サ ン ギ  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    3 月 1 0 日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 PXK2205K  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61L 33/00  
A61K 9/18

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号 株式会社サンギ内  
【氏名】 佐久間 周治

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号 株式会社サンギ内  
【氏名】 渥美 公則

【発明者】  
【住所又は居所】 東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号 株式会社サンギ内  
【氏名】 菊川 馨一郎

【特許出願人】  
【識別番号】 000130776  
【氏名又は名称】 株式会社サンギ  
【代表者】 佐久間 周治

【代理人】  
【識別番号】 100070518  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 桑原 英明

【選任した代理人】  
【識別番号】 230101177  
【弁護士】  
【氏名又は名称】 木下 洋平

【先の出願に基づく優先権主張】  
【出願番号】 特願2004- 32184  
【出願日】 平成16年 2月 9日

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 001683  
【納付金額】 16,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9902874

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

抗腫瘍成分にハイドロキシアパタイトを配合したことを特徴とする抗腫瘍剤。

**【請求項 2】**

抗腫瘍成分がシクロホスファミド、フルオロウラシル、塩酸ブレオマイシン、エトポシド、硫酸ビンクリスチン、インターフェロン  $\beta$ 、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、マイトマシニン C、ドキソルビシン、ニムスチンハイドロクロライド、ネオカルチノスタチン、カルボコン、パクリタキセル、メルファラン、トレチノイン、リン酸エストラムスチンナトリウム、ヒドロキシカルバミド、テガフル、メルカプトプリン、メトトレキサート、ソブゾキサン、ブスルファン、クエン酸タモキシフェン、フルタミド、オキサリプラチン、ユーエフティー、硫酸ビンブラスチン、シタラビンオクホスファート、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、アセグラトン、アナストロゾール、ウベニメクス、塩酸ファドロゾール水和物、塩酸プロカルバジン、クエン酸トレミフェン、ビカルタミド、メシル酸イマチニブである請求項 1 の抗腫瘍剤。

**【請求項 3】**

ハイドロキシアパタイトの最大粒子径が  $1 \mu\text{m}$  以下である事を特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の血管内投与用の抗腫瘍剤。

**【請求項 4】**

ハイドロキシアパタイトの配合量が抗腫瘍成分に対して 0.1 ～ 500 % であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

**【請求項 5】**

抗腫瘍成分とハイドロキシアパタイトの混合物を、粉碎処理することを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載の抗腫瘍剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 抗腫瘍剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗腫瘍剤の効果を減じないで毒性を低減する方法、及びその毒性を低減した抗腫瘍剤、血管内投与用の抗腫瘍剤に関する。

【背景技術】

【0002】

化学療法においては、胃癌、食道癌、肝癌、結腸癌、直腸癌、膵癌、肺癌、甲状腺癌、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌、肺癌、皮膚癌、悪性黒色腫、横紋筋肉腫、尿管腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、悪性リンパ腫、白血病、骨髄腫、骨腫瘍、神経腫瘍、神経膠腫等、種々の腫瘍に対して様々な抗腫瘍剤が開発され、また外科的療法、放射線療法、陽子線療法、免疫療法、リンパ球療法、遺伝子療法、温熱療法等種々の治療方法が開発され、併用されるようになり、治療効果の向上がみられるようになってきた。

【0003】

しかしながら、抗腫瘍剤投与による癌治療において、癌細胞のみに選択的に作用する抗腫瘍剤は皆無で、抗腫瘍剤が正常細胞にも様々な影響を及ぼして副作用が現れることから、抗腫瘍剤の使用が制限されたり、副作用が患者にとって耐え難く、薬剤投与の中断が余儀なくされたり、薬剤本来の効果が十分に活かされていないのが現状である。

【0004】

また抗腫瘍剤として有用な効果を有しているにもかかわらず、その副作用、毒性から開発を中止した化合物も多い。

抗腫瘍剤の副作用、毒性を低減させる効果を有する補助剤、当該物質を含有する抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【0005】

ところで、ハイドロキシアパタイトは、通常、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  なる化学量論組成で示される骨や歯の無機主成分で、生体親和性が良く、タンパク質などを吸着する作用があることから、人工骨、骨補填剤、歯磨剤等として製品化され、また薬剤の補助成分として各種考案、開示されている。

【0006】

制癌剤を吸着させた、平均粒径が $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイトを、腫瘍局部に通ずる動脈内に注入し、微小塞栓として腫瘍内に停滞させて腫瘍への栄養補給を絶つと共に制癌剤を腫瘍局部に長時間高濃度に保つことにより腫瘍の発育を抑制する方法（特公平1-51266号公報）、抗腫瘍剤を埋入した $100 \sim 500 \mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイト体内に埋め込み、薬剤を徐放させる方法（特開平2-200628号公報）、リン酸カルシウム微結晶体に薬剤を添加し、血管内に投与することにより、薬剤の効果を促進または遅延させたり、ガン細胞などの各種細胞、エイズ、A T L、肝炎ウイルスなどのウイルスなどに選択的に吸着させ、分化、増殖をコントロールし、同時に薬剤を作用させる方法（特開平5-255095号公報）、抗腫瘍剤を吸着させた $1, 250 \sim 1, 500 \mu\text{m}$ のハイドロキシアパタイトを腫瘍部に埋め込み、加温して、温熱化学療法に用いる方法（「癌と化学療法」19(10):1644-1647, 1992）、徐放化剤として平均粒子径が $36.1 \mu\text{m}$ で表面積が $2.5 \text{m}^2/\text{g}$ の多孔性ハイドロキシアパタイトを用い、徐放化カルボプラチンを制作調整して、これを腹腔内や、胸腔縦隔内に投与し、カルボプラチンを徐放させる方法（「癌と化学療法」26(12):1791-1793, 1999）が開示されている。

【0007】

【特許文献1】 特公平1-51266号公報

【特許文献2】 特開平2-200628号公報

【特許文献3】 特開平5-255095号公報

【非特許文献1】 「癌と化学療法」19(10):1644-1647, 1992



【非特許文献2】「癌と化学療法」26(12):1791-1793, 1999

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、抗腫瘍剤の効果を減じないで毒性を低減する方法、及びその毒性を低減した抗腫瘍剤、特に血管内投与に使用できる抗腫瘍剤の提供を目的としたものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、抗腫瘍剤に、微小粒子のハイドロキシアパタイトを担持させて、血管内に投与することにより、抗腫瘍剤の持つ抗腫瘍効果を維持したまま抗腫瘍剤の毒性を低減することを見出し、本発明を成すに至った。

【0010】

前述のように、ハイドロキシアパタイトは、生体親和性や、タンパク質などの吸着作用から人工骨、骨補填剤、歯磨剤として、また抗腫瘍剤を吸着させたハイドロキシアパタイト粒子を用いて、動脈内に注入して腫瘍への栄養補給を絶つと共に、制癌剤を腫瘍局部に長時間高濃度に保つ微小塞栓として、体内に埋め込み、抗腫瘍剤を徐放させる徐放剤として、腫瘍部に埋め込み、加温して、温熱化学療法用材料として、薬剤を吸着させたハイドロキシアパタイト微粒子を血管内に投与して、薬剤の効果を促進または遅延させたり、ガン細胞やウイルスなどの分化、増殖をコントロールし、同時に薬剤を作用させる方法、抗腫瘍剤で処理した多孔性ハイドロキシアパタイト粒子を腔内に投与して、抗腫瘍剤を徐放させる等が開示されているが、塞栓として用いる為には大変な技術を要し、また他の方法はいずれも抗腫瘍剤を徐放させることを目的としており、各種の抗腫瘍剤が持つ抗腫瘍効果を十分に発揮させるものではない。

【0011】

本発明は、ハイドロキシアパタイトを各種の抗腫瘍剤に配合、吸着させて、各種抗腫瘍剤の最適投与量を、血管内投与することにより、抗腫瘍剤の持つ抗腫瘍効果を維持したまま、抗腫瘍剤の持つ毒性を低減させることを見出した。

本願に用いるハイドロキシアパタイトは、通常、 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ なる化学量論組成で示されるが、 $\text{Ca}/\text{P}$ モル比が1.67にならない非化学量論的な場合であっても、ハイドロキシアパタイトの性質を示し、アパタイト構造を取りうるという特徴がある。

本発明においては、化学量論組成及び非化学量論組成のハイドロキシアパタイトのいずれも使用することができ、 $\text{Ca}/\text{P}$ モル比1.4~1.8のものを使用することができる。

【0012】

ハイドロキシアパタイトの $\text{Ca}/\text{P}$ モル比の制御は、原料の塩の調合比及び合成条件の制御にて行う。例えば、ハイドロキシアパタイトの湿式合成法において、合成時にアンモニア水等で水溶液を塩基性に調整すると、 $\text{Ca}/\text{P}$ モル比が高くなり、水溶液を希酸で中性或いは弱酸性に調整すると $\text{Ca}/\text{P}$ モル比を低くすることができる。

【0013】

本発明で使用する前記ハイドロキシアパタイトとしては、結晶性及び低結晶性のいずれも使用することができるが、低結晶性或いは非晶質のものが好ましい。

本発明でいう「低結晶性」とは、X線回折ピークが高結晶性の粉体に較べてブロードな結晶質粉体のことを言う。

「非晶質」とは、X線回折パターンが幅広いハローを示し、結晶の特徴を示す回折パターンが得られない微小な粒子からなる粉体をいう。以下、低結晶性のハイドロキシアパタイト、非晶質のハイドロキシアパタイトをそれぞれ、「低結晶性アパタイト」及び「非晶質アパタイト」と称する。

【0014】

本発明で使用する低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトとしては、例えば、前記したごとく湿式法により合成したアパタイトを凍結乾燥もしくは100℃以下の温度で乾

燥したもの、或いは 3 0 0 °C 程度以下の温度で焼成したものを使用する。

低結晶性アパタイト或いは非晶質アパタイトは、結晶性の高いハイドロキシアパタイト（以下、「結晶質アパタイト」と称する。）と比較して、粒径の小さい粒子からなる。

#### 【0 0 1 5】

本発明で使用するハイドロキシアパタイト粒子としては、最大粒径が 1 . 0  $\mu$ m 以下のものが好ましく、最大粒径 0 . 1  $\mu$ m 以下のものが更に好ましい。平均粒径が小さいほど比表面積が大きくなって、薬剤を吸着する性質が高められるので、粒子の平均粒径の下限は特に限定されない。

ハイドロキシアパタイト粒子を最大粒径 1 . 0  $\mu$ m 以下、好ましくは最大粒径 0 . 1  $\mu$ m 以下に調整する方法は、粉碎により行なうことが可能である。この際、ハイドロキシアパタイトを最大粒径 1 . 0  $\mu$ m 以下、好ましくは最大粒径 0 . 1  $\mu$ m 以下に粉碎した後に、各種抗腫瘍剤と混合して使用することが可能であるが、抗腫瘍剤をハイドロキシアパタイトにあらかじめ担持させた後、粉碎を行なうことが、各種抗腫瘍剤の毒性を低減する効果の上から、より好ましい。

#### 【0 0 1 6】

抗腫瘍剤に担持させるハイドロキシアパタイトの配合量は、抗腫瘍剤により異なる為、一概に決めることは困難であるが、抗腫瘍剤に対して 0 . 1 ~ 5 0 0 % が好ましく、更に十分な毒性低減効果を得るため、また抗腫瘍剤の投与量の点から 1 ~ 2 0 0 % が好適である。

以下に本発明の実施例について説明するが、下記実施例は、毒性試験として LD 5 0 測定用に使用した実施例を記したものであり、本発明の範囲がこれによって限定されるものではない。

#### 【発明の効果】

#### 【0 0 1 7】

本発明によれば、副作用を持つ各種抗腫瘍剤の毒性を低減できるため、抗腫瘍剤が本来持つ抗腫瘍効果を十分に活かした抗腫瘍剤が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0 0 1 8】

以下、本発明を実施例により詳細に説明する。

#### 【実施例】

#### 【0 0 1 9】

〔ハイドロキシアパタイト添加各種抗腫瘍剤溶液の調整〕

ハイドロキシアパタイトを 2 % 添加した蒸留水中に、各種抗腫瘍剤をそれぞれ所定量添加して攪拌を行ない、ハイドロキシアパタイトを懸濁した各種抗腫瘍溶液を作成した。反応を促進するために、シクロホスファミド及びインターフェロン  $\beta$  を除いた他の抗腫瘍剤について、5 0 °C の高温槽で暗所にて、空気暴露による影響を避けるため、減圧下で攪拌を行った。

シクロホスファミドとインターフェロン  $\beta$  については、4 °C で上記と同様の操作にて攪拌を行なった。攪拌開始から約 2 週間後、ハイドロキシアパタイトを懸濁した各種抗腫瘍溶液をダイノミル (Willy A. Baechhofen AG Maschinenfabrik Basel 社製) にてそれぞれ粉碎を行った。

粉碎は、冷却用循環ポンプを使用して、5 °C 以下の温度で行なった。粉碎途中で、粒子の大きさを測定し (マイクロトラック 7340UPA 粒度分布計、日機装株式会社製)、最大粒径が 1 0 0 nm 以下になったところで粉碎を終了し、ハイドロキシアパタイト添加・粉碎各種抗腫瘍溶液を得た。最大粒径は粉碎毎に多少異なるが、3 0 ~ 1 0 0 nm であった (実施例 1 ~ 実施例 1 1、実施例 2 0 ~ 実施例 3 6)。

#### 【0 0 2 0】

また、ハイドロキシアパタイトを 2 % 添加した蒸留水をダイノミル (Willy A. Baechhofen AG Maschinenfabrik Basel 社製) にて粉碎を行った。粉碎は、冷却用循環ポンプを使用して、5 °C 以下の温度で行なった。粉碎途中で、粒子の大きさを測定し (マイクロトラッ

ク7340UPA粒度分布計、日機装株式会社製）、最大粒径が100nm以下になったところで粉碎を終了し、微粒子ハイドロキシアパタイト溶液を得た。最大粒径は70nmであった。

フルオロウラシル、塩酸ブレオマイシン、シスプラチン、マイトマイシンCに、微粒子ハイドロキシアパタイト溶液を添加、混合して、それぞれのハイドロキシアパタイト添加抗腫瘍剤を得た。ハイドロキシアパタイトの添加量は、上記で作成した各ハイドロキシアパタイト添加抗腫瘍溶液と同じ量に調整した（実施例12～15）。

#### 【0021】

更に、ハイドロキシアパタイトを5%添加した蒸留水中に、フルオロウラシル、塩酸ブレオマイシン、シスプラチン、マイトマイシンCをそれぞれ所定量添加して攪拌を行ない、ハイドロキシアパタイトを懸濁した各種抗腫瘍溶液を作成した。反応を促進するために、50℃の高温槽で暗所にて、空気暴露による影響を避けるため、減圧下で攪拌を行った。

攪拌開始から約2週間後、ハイドロキシアパタイトを懸濁した各種抗腫瘍溶液をダイノミル（Willy A. Baechofen AG Maschinenfabrik Basel社製）にてそれぞれ粉碎を行った。

粉碎は、冷却用循環ポンプを使用して、5℃以下の温度で行なった。粉碎途中で、粒子の大きさを測定し（マイクロトラック7340UPA粒度分布計、日機装株式会社製）、最大粒径が1μm以下になったところで粉碎を終了し、ハイドロキシアパタイト添加・粉碎各種抗腫瘍溶液を得た。最大粒径は粉碎毎に多少異なるが、0.1～1μmであった（実施例16～実施例19、実施例37～46）。

#### 【0022】

毒性試験用に作成した各種抗癌剤に対するハイドロキシアパタイトの配合量を表1及び表2に示す。

#### 【0023】



【表 1】

	抗腫瘍剤	ハイドロキシアパタイト添加量 (%)			
		0.1	1.0	50	100
実施例 1	シクロホスファミド	0.1	1.0	50	100
実施例 2	フルオロウラシル	1.0	10	50	100
実施例 3	塩酸ブレオマイシン	1.0	10	50	200
実施例 4	エトポシド	1.0	50	100	200
実施例 5	硫酸ビンクリスチン	0.1	1.0	50	200
実施例 6	インターフェロン $\beta$	10	50	200	500
実施例 7	シスプラチン	1.0	10	50	200
実施例 8	カルボプラチン	1.0	10	50	100
実施例 9	マイトマイシンC	1.0	10	50	200
実施例 10	ドキソルビシン	1.0	10	50	200
実施例 11	ニムスチンハイドロクロライド	0.1	10	50	100
実施例 12	フルオロウラシル	1.0	10	50	100
実施例 13	塩酸ブレオマイシン	1.0	10	50	200
実施例 14	シスプラチン	1.0	10	50	200
実施例 15	マイトマイシンC	1.0	10	50	200
実施例 16	フルオロウラシル	1.0	10	50	100
実施例 17	塩酸ブレオマイシン	1.0	10	50	200
実施例 18	シスプラチン	1.0	10	50	200
実施例 19	マイトマイシンC	1.0	10	50	200
実施例 20	ネオカルチノスタチン	1.0	10	50	100
実施例 21	カルボコン	1.0	10	50	100
実施例 22	パクリタキセル	1.0	10	50	100
実施例 23	メルファラン	1.0	10	50	100
実施例 24	トレチノイン	1.0	10	50	100
実施例 25	リン酸エストラムスチンナトリウム	1.0	10	50	100
実施例 26	ヒドロキシカルバミド	1.0	10	50	100
実施例 27	ドキシフルリジン	1.0	10	50	100
実施例 28	テガフル	1.0	10	50	100
実施例 29	メルカプトプリン	1.0	10	50	100
実施例 30	メトトレキサート	1.0	10	50	100

【0024】

【表 2】

	抗腫瘍剤	ハイドロキシアパタイト添加量 (%)			
		1.0	10	50	100
実施例 3 1	ソブゾキサン	1.0	10	50	100
実施例 3 2	クエン酸トレミフェン	1.0	10	50	100
実施例 3 3	ブスルファン	1.0	10	50	100
実施例 3 4	クエン酸タモキシフェン	1.0	10	50	100
実施例 3 5	フルタミド	1.0	10	50	100
実施例 3 6	硫酸ビンブラスチン	1.0	10	50	100
実施例 3 7	オキザリプラチン	0.1	1.0	50	100
実施例 3 8	ユーエフティー	0.1	1.0	50	100
実施例 3 9	シタラビンオクホスファート	0.1	1.0	50	100
実施例 4 0	ヒドロキシカルバミド	0.1	1.0	50	200
実施例 4 1	アセグラトン	0.1	1.0	50	200
実施例 4 2	アナストロゾール	1.0	10	50	100
実施例 4 3	ウベニメクス	1.0	10	50	100
実施例 4 4	塩酸ファドロゾール水和物	1.0	10	50	200
実施例 4 5	塩酸プロカルバジン	1.0	10	50	200
実施例 4 6	ビカルタミド	10	50	200	500
実施例 4 7	メシル酸イマチニブ	10	50	200	500
実施例 4 8	ネダプラチン	10	50	200	500

## 【0025】

〔実施例 4 9〕 各種腫瘍剤の単回投与による毒性低減効果試験

実施例 1～8、実施例 12～14、実施例 16～18、実施例 20～27 の試料については、ハイドロキシアパタイトを配合した各種抗腫瘍剤溶液を C57BL/6 マウスの雄（7 週齢）の血管内に投与した。実施例 28～32 については腹腔内投与を、実施例 33～36 については経口投与を行なった。投与は一回とし、投与から 14 日間観察を行い、その間の死亡数を確認し、用量と死亡数から、LD50 を算出した（試験例 1～8、試験例 12～14、試験例 16～18、試験例 20～36）。

比較として各種抗腫瘍剤について同様の試験を行なった（比較試験例 1～25）。

下記試験例の数値は、投与量に引き続き、投与した動物に対する死亡数を記載した。LD50 を表 3 及び表 4 に示す。試験例 16～18、試験例 20～36 のハイドロキシアパタイト添加量 1.0 % と、比較試験例 9～25 については、LD50 だけを表 3 及び表 4 に示す。

## 【0026】

〔試験例 1-1〕 ハイドロキシアパタイト 0.1 % 添加・粉碎シクロホスファミド溶液

25 mg/kg	0/5
50	1/6
125	2/6
150	3/5
225	5/6
250	5/8
275	6/6

## 【0027】

〔試験例 1-2〕 ハイドロキシアパタイト 1.0 % 添加・粉碎シクロホスファミド溶液

25 mg/kg	0/8
----------	-----

50	1/6
125	2/6
150	3/5
225	4/6
250	5/8
300	6/6

## 【 0 0 2 8 】

[試験例 1 - 3] ハイドロキシアパタイト 50% 添加・粉砕シクロホスファミド溶液

100 mg/kg	0/6
150	1/6
200	2/6
250	2/5
300	3/5
400	4/6
500	4/6
600	5/5

## 【 0 0 2 9 】

[試験例 1 - 4] ハイドロキシアパタイト 100% 添加・粉砕シクロホスファミド溶液

100 mg/kg	0/6
150	1/6
200	2/6
250	2/5
300	3/5
400	3/5
500	4/6
600	5/5

## 【 0 0 3 0 】

[比較試験例 1] シクロホスファミド

25 mg/kg	0/6
50	1/5
125	2/6
150	3/6
200	4/6
250	4/5
300	6/6

## 【 0 0 3 1 】

[試験例 2 - 1] ハイドロキシアパタイト 1.0% 添加・粉砕フルオロウラシル溶液

200 mg/kg	0/6
300	1/5
400	3/6
500	4/6
600	5/6
700	6/6

## 【 0 0 3 2 】

[試験例 2 - 2] ハイドロキシアパタイト 10% 添加・粉砕フルオロウラシル溶液

400 mg/kg	0/5
500	1/6
600	1/5
700	2/6
800	3/5

900	5/8
1000	6/6

## 【 0 0 3 3 】

[試験例 2 - 3] ハイドロキシアパタイト50%添加・粉碎フルオロウラシル溶液

500 mg/kg	0/6
600	1/6
700	2/6
800	3/5
900	4/7
1000	4/5
1100	6/6

## 【 0 0 3 4 】

[試験例 2 - 4] ハイドロキシアパタイト100%添加・粉碎フルオロウラシル溶液

400 mg/kg	0/5
500	1/6
600	1/6
700	2/6
800	3/6
900	4/7
1000	4/5
1100	5/5

## 【 0 0 3 5 】

[比較試験例 2] フルオロウラシル

50 mg/kg	0/5
100	1/5
150	1/5
200	2/5
250	2/6
300	3/5
350	5/6
400	6/6

## 【 0 0 3 6 】

[試験例 3 - 1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加・粉碎塩酸ブレオマイシン溶液

600 mg/kg	0/6
700	1/6
800	2/6
900	4/5
1000	6/8
1200	6/7
1400	6/6

## 【 0 0 3 7 】

[試験例 3 - 2] ハイドロキシアパタイト10%添加・粉碎塩酸ブレオマイシン溶液

1000 mg/kg	0/6
1500	1/7
2000	2/7
2500	3/6
3000	3/5
3500	5/7
4000	4/5
4500	5/5

## 【0038】

[試験例 3-3] ハイドロキシアパタイト50%添加・粉碎塩酸ブレオマイシン溶液

1000 mg/kg	0/7
1500	1/7
2000	2/7
2500	2/6
3000	3/5
3500	4/6
4000	4/5
4500	6/6

## 【0039】

[試験例 3-4] ハイドロキシアパタイト200%添加・粉碎塩酸ブレオマイシン溶液

1000 mg/kg	0/6
1500	1/7
2000	1/6
2500	1/5
3000	3/6
3500	4/6
4000	6/7
4500	5/5

## 【0040】

[比較試験例 3] 塩酸ブレオマイシン

200 mg/kg	0/5
250	1/6
300	3/7
350	4/6
400	4/5
500	5/6
600	6/6

## 【0041】

[試験例 4-1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加・粉碎エトポシド溶液

30 mg/kg	0/6
40	1/7
50	1/6
60	2/5
70	4/7
80	5/6
90	5/5

## 【0042】

[試験例 4-2] ハイドロキシアパタイト50%添加・粉碎エトポシド溶液

150 mg/kg	0/6
200	1/8
250	1/6
300	2/5
400	5/7
450	5/6
500	6/6

## 【0043】

[試験例 4-3] ハイドロキシアパタイト100%添加・粉碎エトポシド溶液

150 mg/kg	0/7
-----------	-----



200	1/7
250	1/6
300	3/7
400	4/8
450	5/7
500	7/7

## 【 0 0 4 4 】

[試験例 4 - 4] ハイドロキシアパタイト 200% 添加・粉碎エトポシド溶液

150 mg/kg	0/6
200	1/7
250	1/6
300	3/6
400	3/7
500	4/5
600	5/5

## 【 0 0 4 5 】

[比較試験例 4] エトポシド

10 mg/kg	0/6
20	1/6
30	2/6
40	5/7
50	5/6
60	6/6

## 【 0 0 4 6 】

[試験例 5 - 1] ハイドロキシアパタイト 0.1% 添加・粉碎硫酸ビンクリスチン溶液

1.0 mg/kg	0/5
1.5	2/5
2.0	3/8
2.5	3/5
3.0	6/7
3.5	4/5
4.0	6/6

## 【 0 0 4 7 】

[試験例 5 - 2] ハイドロキシアパタイト 1.0% 添加・粉碎硫酸ビンクリスチン溶液

1.5 mg/kg	0/5
2.0	1/6
2.5	3/5
3.0	6/8
3.5	6/8
4.0	7/8
4.5	6/6

## 【 0 0 4 8 】

[試験例 5 - 3] ハイドロキシアパタイト 50% 添加・粉碎硫酸ビンクリスチン溶液

2.0 mg/kg	0/6
3.0	1/6
4.0	1/5
5.0	2/5
6.0	3/6
7.0	5/6
8.0	5/5

## 【 0 0 4 9 】

[試験例 5 - 4] ハイドロキシアパタイト200%添加・粉碎硫酸ビンクリスチン溶液

4.0 mg/kg	0/7
5.0	1/8
6.0	1/6
7.0	1/6
8.0	2/6
9.0	4/6
10.0	4/5
11.0	5/5

## 【 0 0 5 0 】

[比較試験例 5] 硫酸ビンクリスチン

1.0 mg/kg	0/5
1.5	2/5
2.0	3/8
2.5	4/6
3.0	7/8
3.5	8/8

## 【 0 0 5 1 】

[試験例 6 - 1] ハイドロキシアパタイト10%添加・粉碎インターフェロン  $\beta$  溶液

6000 mg/kg	0/5
8000	1/6
10000	2/8
12000	3/7
14000	4/8
16000	4/5
18000	5/6
20000	6/6

## 【 0 0 5 2 】

[試験例 6 - 2] ハイドロキシアパタイト50%添加・粉碎インターフェロン  $\beta$  溶液

18000 mg/kg	0/6
20000	1/6
22000	1/5
24000	4/6
26000	4/6
28000	4/5
30000	5/5

## 【 0 0 5 3 】

[試験例 6 - 3] ハイドロキシアパタイト200%添加・粉碎インターフェロン  $\beta$  溶液

15000 mg/kg	0/5
20000	1/6
25000	2/6
30000	4/6
35000	5/6
40000	6/6

## 【 0 0 5 4 】

[試験例 6 - 4] ハイドロキシアパタイト500%添加・粉碎インターフェロン  $\beta$  溶液

20000 mg/kg	0/6
22000	2/10
24000	2/8

26000	3/8
28000	3/8
30000	6/8
32000	8/9
33000	8/8

## 【 0 0 5 5 】

[比較試験例 6] インターフェロン  $\beta$ 

600 mg/kg	0/6
800	1/7
1000	2/6
1200	4/7
1500	5/8
1700	7/7

## 【 0 0 5 6 】

[試験例 7 - 1] ハイドロキシアパタイト 1.0% 添加・粉碎シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/5
5.0	1/6
10.0	3/6
15.0	4/6
20.0	5/6
25.0	5/5

## 【 0 0 5 7 】

[試験例 7 - 2] ハイドロキシアパタイト 10% 添加・粉碎シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/5
5.0	1/5
10.0	2/5
15.0	4/6
20.0	5/6
25.0	5/5

## 【 0 0 5 8 】

[試験例 7 - 3] ハイドロキシアパタイト 50% 添加・粉碎シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/6
5.0	1/6
10.0	3/6
15.0	3/6
20.0	5/6
25.0	6/6

## 【 0 0 5 9 】

[試験例 7 - 4] ハイドロキシアパタイト 200% 添加・粉碎シスプラチン溶液

5.0 mg/kg	0/5
7.5	1/5
10.0	2/5
15.0	4/8
20.0	4/6
25.0	5/6
30.0	6/6

## 【 0 0 6 0 】

[比較試験例 7] シスプラチン

2.5 mg/kg	0/5
5.0	1/8

7.5	2/7
10.0	5/8
12.5	6/8
15.0	5/6
17.5	6/6

## 【 0 0 6 1 】

[試験例 8 - 1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加・粉砕カルボプラチン溶液

60 mg/kg	0/5
80	1/5
100	1/5
120	3/6
140	4/5
160	5/5

## 【 0 0 6 2 】

[試験例 8 - 2] ハイドロキシアパタイト10%添加・粉砕カルボプラチン溶液

200 mg/kg	0/6
250	1/6
300	3/6
350	4/6
400	5/6
450	6/6

## 【 0 0 6 3 】

[試験例 8 - 3] ハイドロキシアパタイト50%添加・粉砕カルボプラチン溶液

300 mg/kg	0/6
350	1/6
400	2/6
450	5/8
500	6/8
550	6/6

## 【 0 0 6 4 】

[試験例 8 - 4] ハイドロキシアパタイト100%添加・粉砕カルボプラチン溶液

300 mg/kg	0/6
350	1/8
400	2/6
450	4/8
500	6/8
550	8/8

## 【 0 0 6 5 】

[比較試験例 8] カルボプラチン

70 mg/kg	0/6
80	1/7
90	3/6
100	5/8
110	7/8
120	7/7

## 【 0 0 6 6 】

[試験例 1 2 - 1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加フルオロウラシル溶液

200 mg/kg	1/5
300	2/5
400	2/5

500	4/5
600	5/6
700	6/6

## 【0067】

[試験例 12-2] ハイドロキシアパタイト10%添加フルオロウラシル溶液

100 mg/kg	0/5
200	1/5
300	1/5
400	4/8
500	4/7
600	6/8
700	6/6

## 【0068】

[試験例 12-3] ハイドロキシアパタイト50%添加フルオロウラシル溶液

100 mg/kg	0/7
200	1/6
300	1/5
400	3/8
500	3/6
600	5/7
700	5/5

## 【0069】

[試験例 12-4] ハイドロキシアパタイト100%添加フルオロウラシル溶液

200 mg/kg	0/5
300	1/5
400	2/6
500	2/5
600	4/7
800	6/7
1000	6/6

## 【0070】

[試験例 13-1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加塩酸ブレオマイシン溶液

50 mg/kg	0/5
100	1/8
200	2/8
400	3/8
600	4/7
800	6/8
1000	5/5

## 【0071】

[試験例 13-2] ハイドロキシアパタイト10%添加塩酸ブレオマイシン溶液

600 mg/kg	0/6
800	1/7
1000	1/5
1200	3/6
1400	3/5
1600	4/5
1800	6/6

## 【0072】

[試験例 13-3] ハイドロキシアパタイト50%添加塩酸ブレオマイシン溶液



600 mg/kg	0/5
800	1/7
1000	1/6
1200	2/6
1400	4/6
1600	4/5
1800	5/5

## 【 0 0 7 3 】

[試験例 1 3 - 4] ハイドロキシアパタイト100%添加塩酸ブレオマイシン溶液

600 mg/kg	0/7
800	1/7
1000	1/6
1200	2/7
1400	4/7
1600	4/5
1800	7/7

## 【 0 0 7 4 】

[試験例 1 4 - 1] ハイドロキシアパタイト1.0%添加シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/6
5	1/6
10	2/5
20	5/6
30	7/8
40	6/6

## 【 0 0 7 5 】

[試験例 1 4 - 2] ハイドロキシアパタイト10%添加シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/6
5	1/6
10	2/6
20	5/6
30	6/8
40	6/6

## 【 0 0 7 6 】

[試験例 1 4 - 3] ハイドロキシアパタイト50%添加シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/5
5	1/6
10	2/6
20	4/6
30	5/6
40	6/7
50	5/5

## 【 0 0 7 7 】

[試験例 1 4 - 4] ハイドロキシアパタイト100%添加シスプラチン溶液

2.5 mg/kg	0/5
5	1/5
10	2/6
20	3/6
30	5/6
40	6/6

## 【 0 0 7 8 】

【表 3】

[単回投与試験によるLD50]

試験例	抗腫瘍剤	LD50 (mg/kg)			
		— 1	— 2	— 3	— 4
試験例 1	シクロホスファミド	149.8	162.5	305.9	307.4
試験例 2	フルオロウラシル	411.48	785.5	798.3	802.7
試験例 3	塩酸ブレオマイシン	853.2	2603.8	2749.5	2888.9
試験例 4	エトポシド	63.4	325.7	362.4	366.7
試験例 5	硫酸ビンクリスチン	2.03	2.54	5.35	8.34
試験例 6	インターフェロン $\beta$	12771	24241	26985	27110
試験例 7	シスプラチン	10.24	10.54	11.24	13.70
試験例 8	カルボプラチン	116.0	311.0	430.0	442.0
試験例 1 2	フルオロウラシル	410.7	414.7	465.9	511.8
試験例 1 3	塩酸ブレオマイシン	452.9	1233.5	1270.0	1321.5
試験例 1 4	シスプラチン	11.09	12.78	13.50	14.84
試験例 1 6	フルオロウラシル	278.1	569.1	595.8	613.0
試験例 1 7	塩酸ブレオマイシン	405.3	1096.7	1142.6	1207.4
試験例 1 8	シスプラチン	11.05	11.90	13.77	15.69
試験例 2 0	ネオカルチノスタチン	3627			
試験例 2 1	カルボコン	>10000			
試験例 2 2	パクリタキセル	94			
試験例 2 3	メルファラン	258			
試験例 2 4	トレチノイン	571			
試験例 2 5	リン酸エストラムスチンナトリウム	1157			
試験例 2 6	ヒドロキシカルバミド	8916			
試験例 2 7	ドキシフルリジン	7510			
試験例 2 8	テガフル	6249			
試験例 2 9	メルカプトプリン	759			
試験例 3 0	メトトレキサート	382			
試験例 3 1	ソブゾキサン	4130			
試験例 3 2	クエン酸トレミフェン	810			
試験例 3 3	ブスルファン	205			
試験例 3 4	クエン酸タモキシフェン	5310			
試験例 3 5	フルタミド	3460			
試験例 3 6	硫酸ビンブラスチン	1390			

【0079】

【表 4】

[単回投与試験によるLD50]

試験例	抗腫瘍剤	LD50 (mg/kg)			
		— 1	— 2	— 3	— 4
比較試験例 1	シクロホスファミド	140.5			
比較試験例 2	フルオロウラシル	243.6			
比較試験例 3	塩酸ブレオマイシン	322.7			
比較試験例 4	エトポシド	32.7			
比較試験例 5	硫酸ビンクリスチン	1.98			
比較試験例 6	インターフェロン $\beta$	1222			
比較試験例 7	シスプラチン	9.07			
比較試験例 8	カルボプラチン	93.0			
比較試験例 9	ネオカルチノスタチン	1050			
比較試験例 10	カルボコン	5430			
比較試験例 11	パクリタキセル	12			
比較試験例 12	メルファラン	21			
比較試験例 13	トレチノイン	92			
比較試験例 14	リン酸エストラムスチンナトリウム	380			
比較試験例 15	ヒドロキシカルバミド	2350			
比較試験例 16	ドキシフルリジン	1200			
比較試験例 17	テガフル	750			
比較試験例 18	メルカプトプリン	224			
比較試験例 19	メトトレキサート	94			
比較試験例 20	ソブゾキサン	850			
比較試験例 21	クエン酸トレミフェン	360			
比較試験例 22	ブスルファン	40			
比較試験例 23	クエン酸タモキシフェン	1240			
比較試験例 24	フルタミド	310			
比較試験例 25	硫酸ビンブラスチン	427			

## 【0080】

[実施例 50] 各種腫瘍剤の連続投与による毒性低減効果試験

実施例 9～11、15と、19の試料については、ヒドロキシアパタイトを配合した各種抗腫瘍剤溶液をBDF<sub>1</sub>マウスの後足皮下にルイス肺癌細胞 $10^6$ 個を移植し、腫瘍移植後6日目から薬剤連日投与を行ない、投与9日目までに50%以上が死亡した容量をLD50とした(試験例9～11、試験例15、試験例19)。比較として、各種抗腫瘍剤について同様の試験を行なった(比較試験例26～28)。連続投与試験によるLD50を表5に示す。

## 【0081】

【表 5】

[連続投与試験によるLD50]

試験例	抗腫瘍剤	LD50 (mg/kg)			
		— 1	— 2	— 3	— 4
試験例 9	マイトマイシンC	9	20	38	54
試験例 10	ドキソルビン	17	25	42	49
試験例 11	ニムスチンハイドロクロライド	57	87	106	110
試験例 15	マイトマイシンC	7	14	21	25
試験例 19	マイトマイシンC	7	17	29	41
比較試験例 26	マイトマイシンC	5			
比較試験例 27	ドキソルビン	10			
比較試験例 28	ニムスチンハイドロクロライド	50			

## 【0082】

以上の結果より、ハイドロキシアパタイトを添加した各種抗腫瘍剤の毒性が、各抗腫瘍剤の毒性に比べて低減されており、特に抗腫瘍剤とハイドロキシアパタイトを混合してから粉碎を行なった抗腫瘍剤の毒性が著しく低減されていることがわかる。

## 【0083】

[抗腫瘍効果試験]

[実施例 51] 細胞成長抑制試験

実施例 4、5、7、8、9、10、12、16 の試料について、in vitro を用いた細胞成長抑制試験を行った（試験例 37～44）。

## 【0084】

試験は、ヒト癌細胞である子宮頸部癌としてHeLa, SiHa、線維肉腫としてHT1080、扁平上皮癌としてA431、口腔癌としてHSC3, HSC4, KB、胃癌としてAZ521, Kato-III, NUGC-4、大腸癌としてSW837, LoVo、肝癌としてHepG2、肺癌としてLu65, Lu99の15種類を用い、以下の手順で50%細胞成長抑制パラメーター（GI50: the 50% growth inhibition parameter）の平均を算出した。5%の牛胎児血清を添加した培地で浮遊した各ヒト癌細胞を96穴プレートに適当量播種し、一晚、37℃のCO<sub>2</sub> インキュベータ内でウエルに接着させた。

これらの癌細胞に48時間、各抗癌剤を暴露した。細胞の成長は、MTTを用いることによってアッセイを行った。対照ウエル（C）とテストウエル（T）に対する吸光度は550nmで測定を行った。

また、薬物を添加した直後のテストウエル（T0）の吸光度を測定した。これらの測定値を用いて、薬物のそれぞれのGI50を計算し、そのときの薬物濃度を求めた。比較として、それぞれの抗癌剤について同様の試験を行った（比較試験例 29～35）。細胞成長抑制試験によるGI50を表6に示す。

## 【0085】

【表 6】

[細胞成長抑制試験結果] 細胞成長抑制試験による平均GI50

試験例	抗腫瘍剤	GI50 ( $\mu\text{m}$ )			
		— 1	— 2	— 3	— 4
試験例 37	エトポシド	5.03	4.82	4.67	4.49
試験例 38	硫酸ビンクリスチン	0.0033	0.0031	0.0026	0.0021
試験例 39	シスプラチン	7.06	6.94	6.73	6.29
試験例 40	カルボプラチン	75.25	70.26	67.99	65.04
試験例 41	マイトマイシンC	1.30	1.19	1.14	1.02
試験例 42	ドキソルビシン	0.060	0.049	0.043	0.034
試験例 43	フルオロウラシル	34.56	32.06	30.25	29.04
試験例 44	フルオロウラシル	35.04	33.10	32.57	30.86
比較試験例 29	エトポシド	5.11			
比較試験例 30	硫酸ビンクリスチン	0.0036			
比較試験例 31	シスプラチン	7.21			
比較試験例 32	カルボプラチン	75.68			
比較試験例 33	マイトマイシンC	1.43			
比較試験例 34	ドキソルビシン	0.072			
比較試験例 35	フルオロウラシル	36.82			

## 【0086】

上記と同様の細胞成長抑制試験を、各種腫瘍剤の単回投与による毒性低減効果試験の実施例 20～36 の試料、及び比較として、それぞれの抗癌剤について同様の試験を行った結果、表 6 に示した結果と同様、ハイドロキシアパタイトを添加した抗腫瘍剤のGI50は、いずれも比較で行った抗腫瘍剤のGI50に比べてわずかに小さな値であった。

## 【0087】

## [実施例 52] 抗腫瘍試験

前述の [ハイドロキシアパタイト添加各種抗腫瘍剤溶液の調整] で記した調整方法で、シクロホスファミド、フルオロウラシル、エトポシド、硫酸ビンクリスチン及びシスプラチンに、最大粒子径 50 nm のハイドロキシアパタイト粒子をそれぞれ 10% 吸着させて、以下の方法で抗腫瘍試験を行った (試験例 45～49)。フルオロウラシル、及びシスプラチンについては、最大粒子径 0.8  $\mu\text{m}$  のハイドロキシアパタイト粒子をそれぞれ 10% 吸着させて、同様の方法で抗腫瘍試験を行った (試験例 50、51)。

## 【0088】

試験には、BALB/c を遺伝的にバックグランドに持つメスのヌードマウスを 7 週齢 (16～22 g) で使用した。試験に使用したヒト癌細胞は胃癌細胞のGCIY、大腸癌としてHCT-15、肺癌のA549、卵巣癌のOVCAR-3である。ヒト癌細胞は、ヌードマウスの皮下に移植して腫瘍塊を形成させた後、これらの癌腫を試験に用いた。

## 【0089】

無菌的に採取した腫瘍を 3×3×3 mm の腫瘍片にして新たなヌードマウスの皮下に移植した。腫瘍が 100～300 mm<sup>3</sup> の体積に達したとき、動物を任意に 6 匹ずつの群に分け (Day0)、以下の投与スケジュールに従って、Day0 より投与を開始した。シクロホスファミドは投与量を 260 mg/kg として、単回投与、フルオロウラシルは 50 mg/kg の用量で 4 日間隔で 3 回投与、エトポシドは 12 mg/kg で 5 日連続投与、硫酸ビンクリスチンは 1.6 mg/kg で単回投与、シスプラチンは 10 mg/kg の投与量で単回投与とした。投与経路は全て血管内投与とした。



## 【0090】

投与後、動物はDays24～31までの間、一週間に二回、腫瘍塊の長さ（L）と幅（W）を測定し、 $TV = (L \times W^2) / 2$  の式に従って腫瘍体積（TV）を計算した。抗腫瘍の判定は、Day14に行った。Day0とDay14の腫瘍体積をTV0とTV14とした場合、この値を用いて、次の式から相対的な腫瘍体積（RTV）を求めた。即ち、 $RTV = TV14 / TV0$  である。抗腫瘍性の評価は、Day14における腫瘍退縮率（T/C%）として行った。T/C% =  $100 \times (\text{処置群の平均RTV}) / (\text{対照群のRTV})$  である。

## 【0091】

比較として、シクロホスファミド、フルオロウラシル、エトポシド、硫酸ビンクリスチン及びシスプラチンに、粒子径30～50  $\mu\text{m}$  のハイドロキシアパタイト粒子を10%吸着させて、上記と同じ投与スケジュール、投与量で、腹腔内投与し、抗腫瘍効果試験を行なった（比較試験例36～40）。

## 【0092】

更に、比較としてシクロホスファミド、フルオロウラシル、硫酸ビンクリスチン、シスプラチンに、粒子径約150～250  $\mu\text{m}$  のハイドロキシアパタイト粒子を10%吸着させて、腫瘍部に埋め込み、抗腫瘍効果試験を行なった（比較試験例41～44）。また対照として、ハイドロキシアパタイトに吸着させない各薬物の試験を行った（比較試験例45～49）。抗腫瘍試験による各移植癌の退縮率（%）を表7に示す。

## 【0093】

## 【表7】

[抗腫瘍試験結果] 各移植癌の退縮率（%）

試験例	抗腫瘍剤	GCIY	HCT-15	A549	OVCA-3
試験例45	シクロホスファミド	64	41	74	60
試験例46	フルオロウラシル	54	42	87	54
試験例47	エトポシド	79	54	61	62
試験例48	硫酸ビンクリスチン	68	79	57	61
試験例49	シスプラチン	56	34	69	49
試験例50	フルオロウラシル	54	42	87	54
試験例51	シスプラチン	60	41	74	58
比較試験例36	シクロホスファミド	79	55	85	73
比較試験例37	フルオロウラシル	71	61	118	77
比較試験例38	エトポシド	98	70	76	79
比較試験例39	硫酸ビンクリスチン	83	105	79	84
比較試験例40	シスプラチン	66	59	84	69
比較試験例41	シクロホスファミド	83	61	91	79
比較試験例42	フルオロウラシル	73	67	123	80
比較試験例43	硫酸ビンクリスチン	92	117	86	91
比較試験例44	シスプラチン	73	62	90	79
比較試験例45	シクロホスファミド	78	52	86	71
比較試験例46	フルオロウラシル	69	59	117	74
比較試験例47	エトポシド	93	67	72	76
比較試験例48	硫酸ビンクリスチン	81	101	76	79
比較試験例49	シスプラチン	67	53	79	67

## 【0094】

以上の結果より、各種抗腫瘍剤にハイドロキシアパタイト微粒子を添加した抗腫瘍溶液の血管内投与は、各種抗腫瘍剤の効果を低減させないで、毒性を低減することがわかる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗腫瘍剤の毒性により、抗腫瘍剤の使用が制限されることから、抗腫瘍剤の持つ抗腫瘍効果を維持したまま、毒性を低減させる効果を有する補助剤、抗腫瘍剤の開発が望まれている。

【解決手段】 補助剤として微粒子ハイドロキシアパタイトが配合されている抗腫瘍剤を提供する。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 2 2 9 0 5 5
受付番号	5 0 4 0 1 3 2 2 9 8 1
書類名	特許願
担当官	小池 光憲 6 9 9 9
作成日	平成 1 6 年 8 月 1 1 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】	平成16年 8月 5日
【特許出願人】	
【識別番号】	000130776
【住所又は居所】	東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号
【氏名又は名称】	株式会社サンギ
【代理人】	申請人
【識別番号】	100070518
【住所又は居所】	東京都港区新橋 6 丁目 1 6 番 1 2 号 御成門第 2 ビル 4 階 桑原特許事務所
【氏名又は名称】	桑原 英明
【選任した代理人】	
【識別番号】	230101177
【住所又は居所】	東京都港区西新橋三丁目 4 番 1 号 西新橋佐藤ビ ル 7 階
【氏名又は名称】	木下 洋平

特願 2 0 0 4 - 2 2 9 0 5 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 3 0 7 7 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 4 年 1 月 1 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区築地 3 丁目 1 1 番 6 号

氏 名

株式会社サンギ